

B型慢性肝炎の臨床病態とB型肝炎ウイルスの genotype の 相 関

著者	菊池 公美子
号	1617
発行年	2000
URL	http://hdl.handle.net/10097/21956

氏 名（本籍）	きく ち 公 み こ 菊 池 公 美 子
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 6 1 7 号
学位授与年月日	平 成 12 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）内科学系専攻
学 位 論 文 題 目	B 型慢性肝炎の臨床病態と B 型肝炎ウイルスの genotype の相関

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 豊 田 隆 謙	教授 大 槻 昌 夫
	教授 小 柳 義 夫	

論文内容要旨

研究目的

B型慢性肝炎の病態を規定するウイルス側の因子として、B型肝炎ウイルス（HBV）の genotype の有用性を次の点について検討した。

- 1) HBV の genotype と HBe 抗原との相関。
- 2) HBV の genotype と肝硬変との相関。
- 3) HBV の genotype と肝細胞癌との相関。
- 4) HBV の genotype と HBV の成人感染後のキャリア化との相関。

方法

対象は東北大学第三内科肝臓外来通院中の HBV キャリア 310 例（男 189 例，女 121 例，年齢 14–82 歳）。血清から DNA を抽出し PCR 法で増幅後，direct sequencing 法で HBs 領域の第 42–164 アミノ酸に相当する 369bp (nt. 278–646) について塩基配列を決定した。その塩基配列を用いて分子系統樹解析を行い genotype を決定した。

結果

- 1) 310 例中 genotype A が 8 例 (2.6%)，genotype B が 92 例 (29.7%)，genotype C が 210 例 (67.7%) に検出された。Genotype D, E, F は 1 例も検出されなかった。
- 2) Genotype A が検出された 8 例中 1 例は，成人期の急性感染後にキャリア化したことが今回の全検討症例中で唯一確認された症例であった。また，検討症例中で唯一の HBV キャリア 同志の夫婦は，両者とも genotype A が検出されており，いずれかが成人期の急性感染後に慢性化したと考えられた。よって，genotype A と成人期の急性感染後の慢性化との関連が示唆された。
- 3) HBe 抗原陰性者および HBe 抗原陰性肝機能正常者は genotype C よりも genotype B で有意に多かった（単変量解析 $p < 0.0001$ および $p = 0.0008$ ，多変量解析 $p < 0.0001$ および $p = 0.0004$ ）。よって genotype C よりも genotype B の方がセロコンバージョンしやすいと考えられた。
- 4) 肝硬変は genotype B (10.9%) と比較して genotype C (15.7%) で多い傾向にあったが有意差はなかった。
- 5) 肝細胞癌については genotype A が 2 例，genotype C が 11 例であった。一方，genotype B

では肝細胞癌を1例も認めず，genotype Bよりもgenotype Cで有意に肝細胞癌が多かった ($p=0.021$)。その原因としてgenotype Cが直接的に発癌と関与する可能性も考えられるが，genotype Cの肝硬変ではgenotype Bの肝硬変よりHBe抗原陽性者が多く，ALTも高値であるため，引き続き炎症が原因である可能性も示唆された。

結 論

HBVのgenotypeはHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョンの容易性や，肝細胞癌の発生頻度を規定する重要な因子であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文では、B型慢性肝炎の病態を規定するウイルス側の因子を明らかにすることを目的として、B型肝炎ウイルス（HBV）の genotype について検討を行っている。

この研究では、外来通院中の310例という多数のHBVキャリアの血清からDNAを抽出し、PCR法で増幅後、direct sequencing法で塩基配列を決定し、genotypeを決定している。これはわが国に限らず、direct sequencing法を用いてHBVのgenotypeを決定した論文としては最大の症例数である。

そして、B型慢性肝炎患者の病態と genotype との関連を検討し、

① 本邦のHBVの genotype の検出頻度：310例中 genotype Aが8例（2.6%）、genotype Bが92例（29.7%）、genotype Cが210例（67.7%）に検出される。

② B型急性肝炎からのキャリア化と genotype の関連：Genotype Aが検出された8例中1例は、成人期の急性感染後にキャリア化したことが今回の全検討症例中で唯一確認された。また、検討症例中で唯一のHBVキャリア同志の夫婦は、両者とも genotype Aが検出され、いずれかが成人期の急性感染後の慢性化が示唆される。

③ 病期と genotype の関連：HBe抗原陰性者およびHBe抗原陰性肝機能正常者は genotype Cより genotype Bで有意に多い（単変量解析 $p<0.0001$ および $p=0.0008$ 、多変量解析 $p<0.0001$ および $p=0.0004$ ）。

④ 肝硬変と genotype の関連：肝硬変は genotype B（10.9%）と比較して genotype C（15.7%）で多い傾向にあったが有意差はない。

⑤ 肝細胞癌と genotype の関連：肝細胞癌は genotype Aが2例、genotype Cが11例であり、genotype Bでは1例も認めず、genotype Bよりも genotype Cで有意に肝細胞癌が多い（ $p=0.021$ ）。

等の点を明らかにした。

以上のごとく本論文はHBVの genotype はHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョンの容易性や、肝細胞癌の発生頻度を規定する重要な因子であることを世界に先駆けて明らかにしている。

そして、その成果は *Genoepidemiology and its relationship to clinical features in patients infected chronically with hepatitis B virus (HBV)*. として *Hepatology Research* 誌に掲載されることが決定しており、本論文は学位に値する。